

فتودینامیک تراپی در درمان بازال سل کارسینوما

زهره تهرانیچی^۱

هدی رحیمی^۲

حمیده مروج فرشی^۳

خلاصه

بازال سل کارسینوما (BCC) شایعترین سرطان پوست در انسان است که با تهاجم موضعی و مرییدیتی قابل توجهی همراه است. لذا تلاش‌های زیادی را جهت ابداع روش‌های درمانی جدید به خود معطوف ساخته است. اکسیژون جراحی شایعترین روشی است که تاکنون برای درمان BCC به کار رفته است ولی کاربرد یک روش جدید که با بهترین نتایج زیبایی و کمترین اسکار همراه باشد همچنان مورد توجه است. فتودینامیک تراپی (PDT) یک درمان جدید و غیر تهاجمی BCC، خصوصاً در بیمارانی که کاندید مناسب جراحی نیستند، می باشد که باعث کمترین آسیب در بافت غیر تومورال اطراف ضایعه می شود. به علاوه PDT می تواند در بیماران خاص نقش پیشگیری کننده در برابر ایجاد BCC های جدید داشته باشد. در این مقاله خلاصه ای از تاریخچه PDT ارائه می شود و نقش آن در درمان و پیشگیری از انواع مختلف BCC مرور می گردد.

واژه های کلیدی: بازال سل کارسینوما، فتودینامیک تراپی، فتوکمو تراپی

^۱ استادیار پوست، مرکز تحقیقات پوست، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
^۲ دستیار پوست، مرکز تحقیقات پوست، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
^۳ استادیار چشم، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد پزشکی تهران

نویسنده مسئول: دکتر زهره تهرانیچی نیا، بیمارستان شهدای تجریش، مرکز تحقیقات پوست دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تلفن: ۲۲۷۴۴۳۹۲
پست الکترونیک: zohreh_tehranchi@yahoo.com

مقدمه

سرطان های غیر ملانومی پوست (NMSC) شایع ترین سرطان در جوامع بشری هستند و لذا از اهمیت ویژه ای برخوردار می باشند. بروز NMSC به طور فزاینده ای رو به افزایش است (۳-۸ درصد در سال) و حدود ۵۰-۴۰٪ بیمارانی که سابقه یک NMSC دارند، در عرض ۵ سال آینده باز هم به تومورهای غیر ملانومی دیگر مبتلا خواهند شد [۱]. در این میان بازال سل کارسینوما (BCC) به عنوان شایعترین شکل کانسر پوستی که با تهاجم موضعی و مرییدیتی قابل توجه همراه می باشد از اهمیت ویژه ای برخوردار است [۲] و تلاش های زیادی را جهت درمان بهینه به خود معطوف ساخته است. روش انتخابی برای درمان BCC در حال حاضر اکسیژون جراحی است ولی از آنجایی که BCC، عمدتاً در نواحی در معرض آفتاب (عموماً سر و صورت) رخ می دهد، کاربرد یک روش جدید که با بهترین نتایج زیبایی و کمترین اسکار همراه باشد از اهمیت خاصی برخوردار است.

به علاوه کلیه روش های غیر جراحی که تا امروز در درمان BCC به کار رفته اند از جمله کورتاژ، کوتر، کرایوتراپی، رادیوتراپی، لیزر و داروهای سیتوتوکسیکی مانند ۵-فلوئورواوراسیل همگی کاملاً غیر اختصاصی عمل می کنند؛ بدین معنی که فقط سلول های تومورال را هدف قرار نمی دهند، لذا سبب اثرات نامطلوب در بافت اطراف ضایعه و از جمله تشکیل اسکار می شوند و با disfigurement همراهند [۱].

فتودینامیک تراپی (PDT) یک روش جدید در درمان BCC محسوب می شود و این مزیت را بر روش های فوق الذکر دارد که یک روش غیرتهاجمی است و باعث کمترین آسیب در بافت غیر تومورال اطراف ضایعه می شود [۳]. PDT می تواند به عنوان یک روش جایگزین ارزشمند در بیمارانی که کاندید مناسبی برای اکسیژون جراحی نمی باشند از جمله:

- ۱- بیمارانی که دچار ضایعات بزرگ هستند [۴].
- ۲- بیمارانی که به علت سابقه رادیوتراپی دچار ضایعات متعدد می باشند.
- ۳- بیمارانی که پس از عمل جراحی یا سایر روش های درمانی دچار عود ضایعه شده اند [۵-۷].
- ۴- بیمارانی که حین جراحی ضایعه آنها به طور کامل رزکسیون نشده است [۷].
- ۵- بیمارانی که تحت درمان با آنتی کواگولان هستند [۴].
- ۶- بیمارانی که برای عمل جراحی رضایت نمی دهند [۴].
- ۷- بیماران مبتلا به سندرم گورلین [۸-۱۰].
- ۸- بیماران دچار ضعف ایمنی و بیماران پیوندی [۱۱-۱۲].
- ۹- بیماران دیابتی [۱۱].
- ۱۰- بیمارانی که استعداد تشکیل کلویید یا اسکار هیپرتروفیک را دارند [۱۱].

[۲۸]، اکتینیک کیلیت [۲۹]، لیکن اسکرز [۳۰ و ۳۱]، آکنه [۳۲ و ۳۳]، بیماری Hailey-Hailey [۳۴]، اریتراسما [۳۵]، پسوریازیس [۳۶]، لیشمانیا [۳۷ و ۳۸] لکوپلاکی دهانی [۳۹]، هیپرپلازی غدد سباسه [۴۰] و ... به کار رفته است.

مروری بر مطالعات

با استفاده از MEDLINE مقالات مربوط به کاربرد PDT در درمان BCC استخراج شد و مورد بررسی قرار گرفت.

با توجه به اهمیت بالینی BCC، مطالعات متعددی به بررسی اثرات درمانی PDT در انواع مختلف BCC پرداخته اند که در زیر به اجمال به برخی آنها اشاره می شود (جدول شماره ۱).

یکی از اولین مطالعات در این زمینه، مطالعه ای بود که در سال ۱۹۹۵ توسط Pinton و همکاران بر روی ۲۳ ضایعه BCC سطحی (sBCC)، ۳۰ ضایعه BCC ندولار (nBCC) و ۴ ضایعه BCC پیگمانته (pBCC) انجام گرفت. در این تحقیق امولسیون 20% ALA با پانسمان بسته برای مدت ۶-۸ ساعت روی ضایعه بیمار استعمال می شد و سپس تحت تابش با نور قرمز ۶۳۰ nm قرار می گرفت. این درمان یک روز در میان تکرار می شد تا زمانی که رفع کامل ضایعه از نظر بالینی مشاهده می شد. در این مطالعه ۱۰۰٪ ضایعات sBCC و ۸۰٪ ضایعات nBCC به درمان پاسخ کامل دادند ولی هر ۴ ضایعه pBCC به درمان مقاوم بودند. بیماران به طور متوسط برای ۲۹ ماه پیگیری شدند. میزان پاسخ نهایی پس از این مدت برای ضایعات sBCC و nBCC به ترتیب ۸۶٪ و ۵۰٪ بود. نتیجه این مطالعه این بود که ALA-PDT یک روش ایمن و مؤثر در درمان sBCC است ولی نتایج آن در درمان BCC های پیگمانته و ندولار رضایت بخش نیست [۱۸].

در مطالعه دیگری که توسط Soler و همکارانش در سال ۲۰۰۰ در نروژ صورت گرفت، در ۲۲ بیماری که دچار BCC بودند و تحت درمان با رادیوتراپی قرار گرفته بودند ولی دچار عود مجدد یا از بین نرفتن کامل ضایعه شده بودند، ابتدا ضایعه تراشیده شد و سپس به صورت موضعی 20% 5-methyl ALA (mALA) در سطح ضایعه بیمار استعمال شد. سپس بیماران تحت تابش نور با دوز $200-500 \text{ J/cm}^2$ قرار گرفتند. ۳ ضایعه در همان جلسه اول درمان شدند. در حالی که بقیه ضایعات به ۵-۲ جلسه درمان نیاز پیدا کردند. در پایان دوره درمان، ۱۹ ضایعه به طور کامل و ۳ ضایعه به طور نسبی به درمان جواب دادند. در پیگیری که به طور متوسط تا ۱۸ ماه بعد از درمان صورت گرفت، ۱۸ ضایعه در رمیسیون کامل بودند. نتایج زیبایی تمام ضایعات خوب یا عالی بود. یک ضایعه ۲۱ ماه بعد عود کرد. از ۳ ضایعه ای که به طور کامل به درمان جواب ندادند، ۲ ضایعه مرفئیک بودند [۷].

در تنها مطالعه ای که از ایران گزارش شده است و در سال ۲۰۰۵ توسط کاویانی و همکاران صورت گرفته است، ۳۰ ضایعه در ۶ بیمار

همچنین در چندین مطالعه نشان داده شده است که PDT علاوه بر نقش درمانی، می تواند در بیماران مبتلا به سندرم گورلین [۱۰-۸] و بیماران پیوند کلیه [۱۳] از ایجاد ضایعات جدید NMSC جلوگیری کرده و بدین ترتیب نقش پیشگیری کننده نیز داشته باشد. لذا با توجه به اهمیت PDT در درمان BCC در این مقاله به اجمال به تاریخچه و بررسی مطالعاتی که تاکنون در این زمینه صورت گرفته است می پردازیم.

تاریخچه و مکانیسم PDT

PDT عبارت است از فعال سازی مواد حساس کننده به نور از طریق نور مرئی که منجر به واکنش های شیمیایی می گردد که در نهایت سبب درمان ضایعات خوش خیم یا بدخیم می شود [۱۵ و ۱۴]. کاربرد بالینی PDT در درمان کانسر به سال ۱۹۸۷ بر می گردد وقتی گروه Daugherty برای اولین بار از مشتقات هماتوپورفیرین و سپس از فوتوفرین برای درمان بدخیمی های مختلف استفاده کردند [۱۷ و ۱۶].

در گذشته از مواد حساس کننده به نور داخل وریدی جهت PDT استفاده میشد ولی توزیع این مواد از طریق جریان خون در سراسر سطح پوست و تجمع آنها در پوست منجر به حساسیت ژنرالیزه به نور ژنرالیزه می شد. این عارضه جانبی منجر به استفاده از یک ماده موضعی - آمینوکلونیک اسید (ALA) - به جای یک ماده سیستمیک جهت ایجاد حساسیت به نور شد [۱۸].

ALA یک پیش ساز طبیعی پروتوپورفیرین IX (PpIX) در مسیر سنتز هم است که پس از کاربرد موضعی آن در سطح پوست، توسط سلول های اپیتلیال جذب می شود و به پورفیرین ها و عمدتاً PpIX که شدیداً فوتوتوکسیک است تبدیل می شود [۱۹].

از آنجایی که سلول های تومورال در مقایسه با سلول های طبیعی دارای فعالیت فروشلاتاز کمتر [۲۰] و همچنین دچار کمبود نسبی آهن [۳] هستند، نسبت به اپیدرم سالم مجاور به میزان بیشتری ALA را به پورفیرین تبدیل می کنند و در نتیجه غلظت Pp IX در بافت تومورال بالا می رود [۳]. فعال سازی Pp IX توسط نور مرئی سبب تولید گونه های سایتوتوکسیک اکسیژن و رادیکال های آزاد می شود. این رادیکال های آزاد سبب مرگ مستقیم سلولی (از طریق نکروز یا آپوپتوز)، انسداد عروق و تخریب بافت تومورال با واسطه فاکتورهای التهابی و ایمونولوژیک می شوند [۴]. بدین ترتیب سلول های تومورال به طور اختصاصی و هدفمند از بین می روند و کمترین تخریب بافت نرمال مجاور و بهترین نتایج زیبایی حاصل می گردد [۳].

تاکنون PDT جهت درمان ضایعات مختلف پوستی از جمله BCC [۲۱-۲۳]، SCC [۱۸ و ۲۴]، اکتینیک کراتوز [۲۵ و ۲۴]، بیماری باون [۲۳ و ۲۱]، مایکوزیس فونگوئیدس [۲۶ و ۲۰]، سارکوم کاپوسی [۲۷]، زگیل های مقاوم به درمان [۲۱]، کندیلوما آکومیناتا

تحت درمان با PDT قرار گرفتند. البته ماده حساس‌کننده به نور که در این مطالعه به کار رفته بود، فوتوهم بود که به صورت وریدی و با دوز ۲-۳/۲۵ mg/kg تجویز می‌شد. بعد از ۲۴ ساعت ضایعه تحت تابش نور با طول موج ۶۳۲ nm و دوز $100-200 \text{ J/cm}^2$ قرار می‌گرفت و ضایعات به مدت ۶ ماه پیگیری می‌شدند. بعد از یک جلسه PDT پاسخ بالینی به درمان در انواع اولسراتیو، سطحی، ندولار و پیگمانته به ترتیب ۶۵٪، ۹۵٪، ۹۰٪ و ۱۴٪ بود. در این مطالعه نتایج زیبایی در بیمارانی که پاسخ کامل نشان دادند، عالی بود و بعد از ۶ ماه پیگیری هیچ عودی مشاهده نشد. این مطالعه این طور نتیجه‌گیری کرد که PDT یک روش درمانی مؤثر برای BCC سطحی، اولسراتیو و ندولار است ولی برای ضایعات پیگمانته توصیه نمی‌شود [۴]. البته در حال حاضر کمتر از مواد حساس‌کننده به نور سیستمیک استفاده می‌شود.

اگرچه شواهد درباره موفقیت ALA-PDT در درمان sBCC فراوان است، محدودیت عمده آن در درمان ضایعات ضخیم تر مثل nBCC است چرا که به علت نفوذ محدود نور قرمز به بافت، ضخامت تومور پارامتر اصلی تعیین‌کننده پاسخ BCC به PDT است [۴۱ و ۴۲]. لذا برخی مطالعات صرفاً به بررسی اثر ALA-PDT بر این ضایعات و ارائه راهکارهای مختلف جهت افزایش پاسخ به درمان آن

پرداخته‌اند.

بدین منظور Thompson و همکارانش از فیبرهایی که در تماس مستقیم با سطح تومور بودند جهت افزایش نفوذ نور به بافت استفاده کردند. در این مطالعه ۲۰٪ ALA بر سطح ضایعه BCC ندولار تجویز می‌شد و سپس لیزر با طول موج ۶۳۵nm از طریق فیبرهایی که در تماس مستقیم با سطح تومور بودند به ضایعه تابیده می‌شد. از ۱۲ ضایعه تحت درمان، ۹ ضایعه پاسخ کامل نشان دادند، ۲ ضایعه پاسخ نسبی نشان دادند، ۱ بیمار هم جهت پیگیری مراجعه نکرد. بعد از ۲۸ ماه پیگیری همه ضایعاتی که پاسخ کامل نشان دادند، در رمیسیون بودند. این مطالعه به این نتیجه دست یافت که نتایج درمان BCC ندولار توسط PDT از نظر هیستولوژیک، کلینیکی و زیبایی قابل مقایسه با BCC سطحی است [۲۲]. همچنین Madan و همکارانش از همین تکنیک جهت درمان nBCC در بیماران مبتلا به سندرم گورلین استفاده کردند با این تفاوت که آنها از مواد حساس‌کننده به نور سیستمیک به جای ALA استفاده کردند. در هر صورت آنها نیز نتایج قابل قبولی را گزارش کردند [۲۷].

تدبیر دیگری که جهت افزایش نفوذ و کارایی PDT اندیشیده شد، استفاده از mALA به جای ALA بود. برخی از مطالعات نشان داده بود که mALA به علت بار الکتریکی کمتر و لیپوفیل بودن

جدول ۱- برخی مطالعات انجام شده در مورد فوتودینامیک‌تراپی در درمان بازال سل کارسینوما

مرجع	نوع ضایعه	حجم نمونه	روش درمان	پاسخ کامل به درمان	پیگیری و عود
Pinton et al ¹⁸ (1995)	sBCC nBCC pBCC	۲۳ ۳۰ ۴	ALA-PDT	۱۰۰٪ ۸۰٪ ۰	۴٪ عود بعد از ۲۹ ماه پیگیری ۵۰٪ عود بعد از ۲۹ ماه پیگیری
Soler et al ⁷ (2000)	BCC	۲۲	Shave+mALA-PDT	۸۶٪	۵/۲٪ عود بعد از ۱۸ ماه پیگیری
Kaviani et al ⁴ (2005)	BCC	۳۰	Photohem-PDT	اولسراتیو ۶۵٪ سطحی ۹۵٪ ندولار ۹۰٪ پیگمانته ۱۴٪	هیچ عودی بعد از ۶ ماه پیگیری مشاهده نشد
Thompson et al ²² (2006)	nBCC	۱۲	ALA+PDT از طریق فیبرهای در تماس مستقیم با ضایعه	۷۵٪	هیچ عودی بعد از ۲۸ ماه پیگیری مشاهده نشد
Rhodes et al ² (2004)	nBCC	۵۲	mALA-PDT	۹۱٪	
Soler et al ⁶ (2001)	nBCC	۲۵۰	mALA-PDT+مکورتاژ	۷۹٪	۱۱٪ عود بعد از ۳۵ ماه پیگیری

چنین نتیجه گیری کرد که نور آبی بار تومورهای پوستی را در بیماران مبتلا به سندرم گورلین کاهش می دهد [۸]. همچنین در یک گزارش جدید یک آقای ۷۳ ساله مبتلا به سندرم گورلین پس از تجویز ALA بر کل صورتش، تحت تابش با نور آبی $10\text{J}/\text{cm}^2$ با فاصله ۲-۳ ماه و برای ۴ نوبت قرار گرفت. این استراتژی درمانی دارای چندین مزیت شامل کاهش تعداد و سایز ضایعات BCC موجود، بهبود ظاهر اسکارهای جراحی قبلی و کاهش میزان ایجاد تومورهای جدید بود [۹].

PDT نه تنها در پیشگیری از ایجاد BCC در سندرم گورلین می تواند کمک کننده باشد، بلکه اخیراً نقص احتمالی آن در پیشگیری از ایجاد ضایعات پوستی در بیماران پیوند کلیه هم مورد توجه قرار گرفته است و در مطالعه ای که در دانمارک صورت گرفت نشان داده شد که mALA-PDT یک اقدام پیشگیری کننده نوید بخش در برابر ایجاد ضایعات خوش خیم و بدخیم در بیماران با ایمنی سرکوب شده می باشد [۱۴].

بحث

اگرچه مهمترین معیار در انتخاب روش درمان BCC کارایی آن است ولی از آنجائی که این ضایعه یک نوع تومور کم خطر محسوب می شود و تهدید کننده حیات نیست، لذا باید نتایج زیبایی و رضایت بیمار نیز مورد توجه قرار گیرد. نتایج حاصل از پی گیری ۵ ساله بیماران مبتلا به BCC که تحت درمان با PDT قرار گرفته اند اخیراً گزارش شده و نشان داده است که کارایی طولانی مدت PDT در درمان BCC قابل قبول می باشد [۴۷]. همچنین تنها عارضه ای که تاکنون برای PDT ذکر شده است، درد و اریتم و ادم محدود به محل درمان بوده است که در مقایسه های صورت گرفته، از نظر شدت، مشابه درد ناشی از کرایوتراپی بوده است [۴۸]. با توجه به کارایی بالا، عوارض جانبی ناچیز، نتایج زیبایی عالی، قابلیت تکرار پذیری آسان و رضایتمندی بیماران، PDT می تواند به عنوان درمان خط اول sBCC توصیه شود [۳۱].

خصوصاً در بیماران دارای شرایط خاص (مثل BCC های متعدد در سندرم گورلین یا بیماران پیوندی و یا در بیمارانی که به هر دلیلی انجام عمل جراحی در آنها مقدور نمی باشد) می تواند جایگزین مناسبی برای سایر روش های درمانی مثل جراحی باشد و نه تنها به درمان ضایعات موجود کمک کند، بلکه گاهی از ایجاد ضایعات جدید نیز جلوگیری نماید. در ضایعات ندولار، PDT به همراه تکنیک های مختلف جهت افزایش نفوذ پذیری آن، قابل توصیه می باشد ولی در درمان ضایعات مرفئیک BCC که حاشیه های ضایعه واضح نیست و ضایعات پیگمانته، محدودیت وجود دارد و استاندارد طلایی درمان این ضایعات هنوز جراحی می باشد.

بیشتر، نفوذ پذیری بیشتری به بافت دارد [۴۳] لذا Rhodes و همکارانش ۵۲ بیمار مبتلا به nBCC را تحت درمان با mALA-PDT و ۴۹ بیمار مبتلا به nBCC را تحت درمان با جراحی قرار دادند و نتایج درمانی این دو گروه را با هم مقایسه کردند. پاسخ کامل در گروه جراحی ۹۸٪ و در گروه mALA-PDT ۹۱٪ بود که تفاوت آماری معنی داری نداشت. بعد از ۱۲ ماه پیگیری میزان عود در گروه جراحی ۴٪ و در گروه PDT ۱۷٪ بود که باز هم از لحاظ آماری معنی دار نبود. نتایج زیبایی در گروه PDT نسبت به گروه جراحی به طور معنی داری بهتر بود. این مطالعه به این نتیجه دست یافت که mALA-PDT یک روش مؤثر در درمان nBCC است و اگرچه تمایل به عود با استفاده از این روش بیشتر است، این مزیت را بر جراحی دارد که از نظر زیبایی نتایج بهتری را حاصل می کند [۲]. البته نفوذ پذیری بیشتر mALA در همه مطالعات تأیید نشده و تأثیر آن مورد بحث است. از جمله در مطالعه جدیدتری که به مقایسه mALA با ALA در درمان nBCC پرداخته، تفاوت معنی داری بین این دو ماده یافت نشد [۴۴].

تکنیک دیگری که جهت افزایش نفوذ پذیری nBCC استفاده شده است، کورتاژ ضایعه قبل از انجام PDT است. این روش توسط Soler و همکارانش روی ۲۵۰ ضایعه nBCC امتحان شد. ضایعات ابتدا تحت کورتاژ قرار می گرفتند و سپس mALA روی ضایعات استعمال می شد و تحت تابش نور با دوز $50-200\text{J}/\text{cm}^2$ قرار می گرفتند. میزان پاسخ به درمان در این مطالعه ۷۹٪ بود که ۸۹٪ این ضایعات در مدت ۳۵ ماه پیگیری در رمیسیون کامل باقی ماندند. در این مطالعه این نتیجه حاصل شد که mALA-PDT همراه با کورتاژ یک روش جدید و امیدوار کننده در درمان nBCC است [۶].

دو مطالعه دیگر در مدل های موشی نشان داد که PDT نه تنها در درمان BCC مؤثر است، بلکه از اثر فوتوکارسینوژنستیه UV جلوگیری می کند و آن را به تعویق می اندازد [۴۵ و ۴۶]. این نتایج در مطالعات انسانی هم تأیید شد. از جمله Itkin و همکاران برای اولین بار ۲ بیمار مبتلا به سندرم گورلین را تحت درمان با PDT قرار دادند. روش کار آنها بدین ترتیب بود که محلول ۲۰٪ ALA را روی ضایعات تجویز کردند و ۵-۱ ساعت بعد ضایعات را تحت تابش با نور آبی با طول موج ۴۱۷ nm و دوز $10\text{J}/\text{cm}^2$ قرار دادند. دو نوبت درمان با فاصله یک هفته به عنوان یک دوره درمانی در نظر گرفته شد و هر بیمار تحت ۲ دوره درمان با فاصله ۲-۴ ماه قرار می گرفت. پاسخ بالینی کامل در ۲۷٪ از ضایعات sBCC و ۳۱٪ از ضایعات nBCC مشاهده شد. بقیه ضایعات پاسخ نسبی نشان دادند. هیچ ضایعه BCC جدیدی در طول مدت ۸ ماه پیگیری بیماران یافت نشد. درمان ضایعات با نتایج زیبایی عالی همراه بود و حتی برجستگی محل اسکار ضایعات قبلی بیمار که جراحی شده بودند کاهش یافت. این مطالعه

منابع

- 1- Kuijpers DIM, Thissen MRTM, Neumann MHA. Basal cell carcinoma treatment options and prognosis, a scientific approach to a common malignancy. *Am J clin Dermatol* 2002; 3: 247-59.
- 2- Rhodes LE, Rie M, Enstrom Y, et al. Photodynamic therapy using topical methyl aminolevulinate vs surgery for nodular basal cell carcinoma. *Arch Dermatol* 2004; 140: 17-23.
- 3- Szeimies RM, Karrer S. Towards a more specific therapy: targeting nonmelanoma skin cancer cells. *Br J Dermatol* 2006; 154(S1): 16-21.
- 4- Kaviani A, Fashtami LA, Fateh M, et al. Photodynamic therapy of head and neck basal cell carcinoma according to different clinicopathologic features. *Lasers Surg Med* 2005; 36: 377-82.
- 5- Horn M, Wolf P, Wulf HC, et al. Topical methyl aminolaevulinate photodynamic therapy in patients with basal cell carcinoma prone to complications and poor cosmetic outcome with conventional treatment. *Br J Dermatol* 2003; 149: 1242-9.
- 6- Soler AM, Warloe T, Berner A, et al. A follow-up study of recurrence and cosmesis in completely responding superficial and nodular basal cell carcinomas treated with methyl 5-aminolevulinate- based photodynamic therapy alone and with prior curettage. *Br J Dermatol* 2001; 143: 467-71.
- 7- Soler AM, Warloe T, Tausjo J, et al. Photodynamic therapy for residual and recurrent basal cell carcinoma after radiotherapy using topical 5-aminolevulinic acid or methylester aminolevulinic acid. *Acta Oncologica* 2000; 39: 605-9.
- 8- Itkin A, Gilchrest BA. Aminolevulinic acid blue light photodynamic therapy for treatment of multiple basal cell carcinomas in two patients with nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Dermatol Surg* 2004; 30: 1054-61.
- 9- Chapas AM, Gilchrest BA. Broad area photodynamic therapy for treatment of multiple basal cell carcinomas in a patient with nevoid basal cell carcinoma syndrome. *J Drug Dermatol* 2006; 5(S2): 3-5.
- 10- Madn V, Lancaster JA, Allan D, et al. Nodular basal cell carcinoma in Gorlin's syndrome treated with systemic photodynamic therapy and interstitial optical fiber diffuser laser. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55: S85-9.
- 11- Braathen LR, Szeimies RM, Basset-Seguín N, et al. Guidelines on the use of photodynamic therapy for nonmelanoma skin cancer: An international consensus. *J Acad Dermatol* 2007; 56: 125-43.
- 12- Perpett AN, McGregor JM, Warwick J, et al. Treatment of post-transplant premalignant skin disease. A randomized inpatient comparative study of 5-fluorouracil cream and topical phototherapy. *The British journal dermatology* 2007; 156: 320-8.
- 13- Wulf HC, Pavel S, Stender I, et al. Topical photodynamic therapy for prevention of new skin lesions in renal transplant recipients. *Acta Derm Venereol* 2006; 86: 25-8.
- 14- Fritsch C, Goerz G, Ruzicka T. Photodynamic therapy in dermatology. *Arch Dermatol* 1998; 134: 207-14.
- 15- Pang Q, Warloe T, Berg K, et al. 5-Aminolevulinic acid – based photodynamic therapy clinical research and future challenges. *Cancer* 1997; 79: 2282-8.
- 16- Zeitouni NC, Shieh FS, Oseroff AR. Laser and photodynamic therapy in the management of cutaneous malignancies. *Clin Dermatol* 2001; 19: 328-39.
- 17- Dougherty TJ. A brief history of clinical photodynamic therapy development at Roswell Park Cancer Institute. *J Clin Laser Med* 1996; 14: 219-21.
- 18- Pinton PGC. Repetitive photodynamic therapy with topical aminolevulinic acid as an appropriate approach to the routine treatment of superficial nonmelanoma skin tumors. *J Photochem Photobiol* 1995; 29: 53-7.
- 19- Szeimies RM, Morton CA, Sidoroff A, et al. Photodynamic therapy for non-melanoma skin cancer. *Acta Derm Venereol* 2005; 85: 483-90.
- 20- Paech V, Lorenzen T, Stoehr A, et al. Remission of a cutaneous mycosis fungoides after topical 5-ALA sensitization and photodynamic therapy in a patient with advanced HIV-infection. *Eur J Med Res* 2002; 7: 477-9.
- 21- Varma S, Wilson M, Kurwa HA, et al. Bowen's disease, solar keratoses and superficial basal cell carcinomas treated by photodynamic therapy using a large-field incoherent light source. *Br J Dermatol* 2001; 144: 567-74.
- 22- Thompson MS, Anderson-Engles S, Svanberg S, et al. Photodynamic therapy of nodular basal cell carcinoma with multifiber contact light delivery. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 2006; 25: 411-24.
- 23- Clayton TH, Tait J, Whitehurst C, et al. Photodynamic therapy for superficial basal cell carcinoma and Bowen's disease. *Eur J Dermatol* 2006; 16: 39-41.
- 24- Marmur ES, Schmullts CD, Goldberg DJ. A review of laser and photodynamic therapy for the treatment of nonmelanoma skin cancer. *Dermatol Surg* 2004; 30: 264-71.
- 25- Ericson MB, Sandberg C, Stenquist B, et al. Photodynamic therapy of actinic keratosis at varying fluence rates: assessment of photo bleaching, pain and primary clinical outcome. *Br J Dermatol* 2004; 151: 1204-12.
- 26- Orenstein A, Haik J, Amir J, et al. Photodynamic therapy of cutaneous lymphoma using 5-aminolevulinic acid topical application. *Dermatol Surg* 2000; 26: 765-9.
- 27- Schweitzer VG, Visscher D. Photodynamic therapy for treatment of AIDS-related oral kaposi's sarcoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1990; 102: 639-49.
- 28- Chen K, Chang BZ, Ju M, et al. Comparative study of photodynamic therapy vs CO₂ laser vaporization in

- treatment of condyloma acuminata: a randomized clinical trial. *Br J Dermatol* 2007; 156: 516-20.
- 29- Berking C, Herzinger T, Flaig MJ, et al. The efficacy of photodynamic therapy in actinic cheilitis of the lower lip: a prospective study of 15 patients. *Dermatol Surg* 2007; 33: 825-30.
 - 30- Alexiades-Armenkas M. Laser-mediated photodynamic therapy of lichen sclerosis. *J Drugs- Dermatol* 2004; 3: 825-7.
 - 31- Romero A, Hernández-Húnez A, Cordoba-Guijarro S, et al. Treatment of recalcitrant vulvar lichen sclerosis with photodynamic therapy. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57: S46-7.
 - 32- Yeung CK, Shek SY, Bjerring P, et al. A comparative study of intense pulsed light alone and its combination with photodynamic therapy for the treatment of facial acne in Asian skin. *Lasers Surg Med* 2007; 39: 1-6.
 - 33- Horfelt C, Stenguist B, Larko O, et al. Photodynamic therapy for acne vulgaris: a pilot study of dose-response and mechanism of action. *Acta Derm Venereol* 2007; 87: 325-9.
 - 34- Ruiz-Rodriguez R, Alvarez JG, Jaén P, et al. Photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid for recalcitrant familial benign pemphigus (Hailey-Hailey disease). *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: 740-2.
 - 35- Darras-Vercambre S, Carpentier O, Vincent P, et al. Photodynamic action of red light for treatment of erythrasma: preliminary results. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2006; 22: 153-6.
 - 36- Kim JY, Kany HY, Lee ES, et al. Topical 5-aminolaevulinic acid photodynamic therapy for intractable palmoplantar psoriasis. *J Dermatol* 2007; 34:37-40.
 - 37- Asilian A, Davami M. Comparison between the efficacy of photodynamic therapy and topical paromomycin in the treatment of old world cutaneous leishmaniasis: a placebo-controlled, randomized clinical trial. *Cin Exp Dermatol* 2006; 31: 634-7.
 - 38- Gardlo K, Horska Z, Enk CD, et al. Treatment of cutaneous leishmaniasis by photodynamic therapy. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48: 893-6.
 - 39- Chen HM, Yu CH, Yeh CY, et al. Successful treatment of oral verrucous hyperplasia and oral leukoplakia with topical 5- aminolaevulinic acid-mediated photodynamic therapy. *Lasers Surg Med* 2005; 37: 114-22.
 - 40- Richey DF. Aminolaevulinic acid photodynamic therapy for sebaceous gland hyperplasia. *Dermatol Clin* 2007; 25: 59-65.
 - 41- Szeimies RM. Methyl aminolevulinate-photodynamic therapy for basal cell carcinoma. *Dermatol Clin* 2007; 25: 89-94.
 - 42- Morton CA, Mackie RM, Whitehurst C, et al. Photodynamic therapy for basal cell carcinoma: effect of tumor thickness and duration of photosensitizer application on response. *Arch Dermatol* 1998; 134: 248-9.
 - 43- Szeimies RM, Morton CA, Sidoroff A, et al. Photodynamic therapy for non-melanoma skin cancer. *Acta Derm Venereol* 2005; 85: 483-90.
 - 44- Kujipers DI, Thissen MR, Thissen CA, et al. Similar effectiveness of methyl aminolevulinate and 5-aminolevulinate in topical photodynamic therapy for nodular basal cell carcinoma. *J Drugs Dermatol* 2006; 5: 642-5.
 - 45- Stender IM, Bech-Thomsen N, Poulsen T, et al. Photodynamic therapy with topical delta-aminolevulinic acid delays UV photocarcinogenesis in hairless mice. *Photochem Photobiol* 1997; 66: 493-6.
 - 46- Sharfaei S, Viau G, Lui H, et al. Systemic photodynamic therapy with aminolevulinic acid delays the appearance of ultraviolet-induced skin tumors in mice. *Br J Dermatol* 2001; 144: 1207-14.
 - 47- Rhodes LE, de Rie M, Enstrom Y, et al. Photodynamic therapy using topical methyl aminolevulinate vs surgery for nodular basal cell carcinoma: results of a multicenter randomized prospective trial. *Arch Dermatol* 2004; 140: 17-23.
 - 48- Wang I, Bendsoe N, Klinteberg CA, et al. Photodynamic therapy vs cryosurgery of basal cell carcinoma: result of phase III clinical trial. *Br J Dermatol* 2001; 144: 832-40.